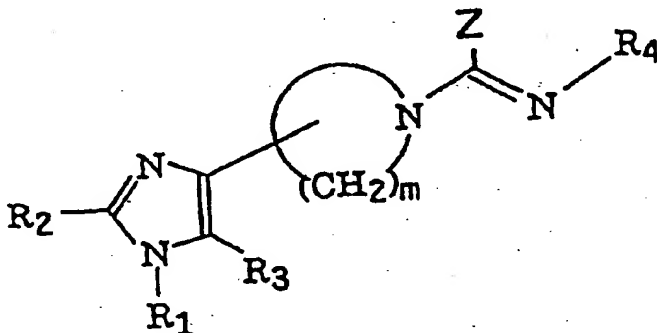


PCT

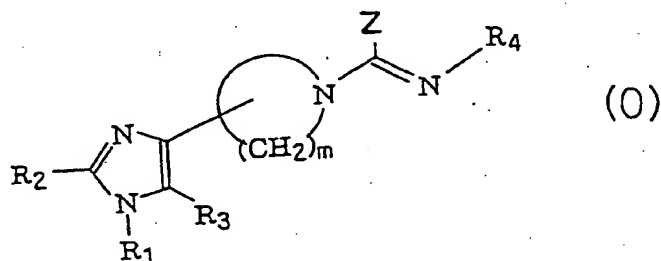
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 401/04, 403/04	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/17058 (43) 国際公開日 1994年8月4日 (04.08.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01822 (22) 国際出願日 1993年12月15日 (15. 12. 93) (30) 優先権データ 特願平5/27145 1993年1月25日 (25. 01. 93) JP 特願平5/27146 1993年1月25日 (25. 01. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ミドリ十字 (THE GREEN CROSS CORPORATION) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区今橋一丁目3番3号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 谷内一彦 (YANAI, Kazuhiko) [JP/JP] 〒989-32 宮城県仙台市青葉区南吉成二丁目15番1号 Miyagi, (JP) 渡邊徳彦 (WATANABE, Takehiko) [JP/JP] 〒981 宮城県仙台市青葉区旭ヶ丘一丁目42番1号-306 Miyagi, (JP) 佐藤智一 (GOTOH, Tomokazu) [JP/JP] 坂下 弘 (SAKASHITA, Hiroshi) [JP/JP] 村上和樹 (MURAKAMI, Kazuki) [JP/JP] 杉浦正典 (SUGIURA, Masanori) [JP/JP] 桑谷 力 (FUKAYA, Chikara) [JP/JP] 〒573 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 株式会社 ミドリ十字 中央研究所内 Osaka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 萩野 平, 外 (HAGINO, Taira et al.) 〒107 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: IMIDAZOLE COMPOUND (54) 発明の名称 イミダゾール系化合物 <div style="text-align: center;">  <p>(O)</p> </div> (57) Abstract <p>The invention aims at providing a novel compound having vitamin H₃ receptor antagonism and relates to a compound represented by general formula (O) or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein m represents an integer of 4 to 6; R₁ represents hydrogen, lower alkyl or aralkyl; R₂ and R₃ may be the same or different from each other and each represents hydrogen or lower alkyl; R₄ represents hydrogen, linear or branched alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted aralkyl; Z represents R₅ or A-R₆; A represents S or O; R₅ represents hydrogen, lower alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted aralkyl; and R₆ represents lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, or optionally substituted aralkyl.</p>		

(57) 要約

本発明は、ヒスタミンH₂受容体拮抗作用を有する新規化合物を提供することを目的とし、本発明は下記一般式(0)で表される化合物：



[式中、mは、4～6の整数を表す。R₁は、水素、低級アルキル基、またはアラルキル基を表し、R₂及びR₃は、水素または低級アルキル基を表し、互いに同一でも異なってもよく、R₄は、水素、直鎖状或いは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、ZはR₅またはA-R₆を表し、AはS或いはOを表し、R₅は、水素、低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、R₆は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換されていてもよいアラルキル基を表す。]

または、それらの薬学的に許容可能な塩類に関するものである。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュー・ジージーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TT	トリニダードトバゴ
CI	コート・ジボワール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム

明 細 書
イミダゾール系化合物

技術分野

5 本発明は、ヒスタミンH₃受容体拮抗剤として有用なイミダゾール系化合物に関する。

背景技術

10 哺乳動物にて生理学的に活性な内因性化合物であるヒスタミンは、受容体と称されるある種の部位と相互作用することによって、その作用を発揮する。1つのタイプの受容体はヒスタミンH₁受容体として知られており（アッシュおよびシルド、ブリット・ジェイ・ファーマコ・ケモセラ（Ash and Schild, Brit. J. Pharmac. Chemother. ），27 427（1966））、これらの受容体を媒介するヒスタミンの作用は、メピラミン（mepyramine）のようなH₁拮抗剤により遮断される。第2のタイプの
15 受容体は、ヒスタミンH₂受容体として知られており（ブラックら、ネイチャー（Black et al., Nature），1972 236, 385）、それはメピラミンによって遮断されないが、プリマミド（burimamide）またはシメチジン（cimetidine）のようなH₂拮抗剤によって遮断される。

20 近年、中枢ヒスタミンニューロン系の研究が進み、ヒスタミンニューロン系は中枢神経系の広範囲にわたり影響をおよぼしていることが明らかとなっている。これまでの研究により、中枢領域においてヒスタミンは脳機能、特に視床下部の機能（睡眠・覚醒リズム、内分泌、摂食・摂水行動、性行動など）を制御していることも知られている。また、このニューロンのシナプス前膜にオートレセプターであるヒスタミンH₃受容体の存在が証明されている。
25

この第3のタイプのヒスタミンH₃受容体は、同定され（例えば、アラングラ（Arrang et al. ），ネイチャー 1987, 327, 117およびファン・デア・ウェルフら（Van der Werf et al. ），トレンドズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス（Trends Pharm

acol. Sci.) 10, 159 (1989))、それは(R)- α -メチル
ヒスタミンのようなH₃作動剤により刺激され、チオペラミド(thiopera-
amide)のようなH₃拮抗剤により遮断される。

5 ヒスタミンH₃受容体は脳内のヒスタミンレベルの調節を行っており、ヒスタ
ミンH₃受容体拮抗剤は、脳内ヒスタミンレベルを上昇させることが知られて
いる。更に、ヒスタミンはヒスタミンH₃受容体を介して神経終末からのアセチ
ルコリン、ノルアドレナリン或いはセロトニンなどの遊離調節を行っていること
も報告されている。

10 ヒスタミンH₃受容体拮抗作用を有する化合物としては、上記のチオペラミド
の他に例えば、特開昭61-267574、EP公開494010等に記載され
ている。

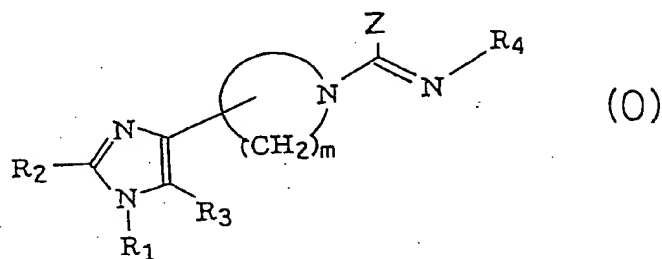
本発明者らは、上記の事情を考慮してさらに研究をすすめた結果、ヒスタミン
H₃受容体拮抗作用を有する新規化合物を合成することに成功し、本発明を完成
した。

15

発明の開示

本発明は、下記一般式(0)で表される化合物(以下、本発明の化合物(0)
という)：

20



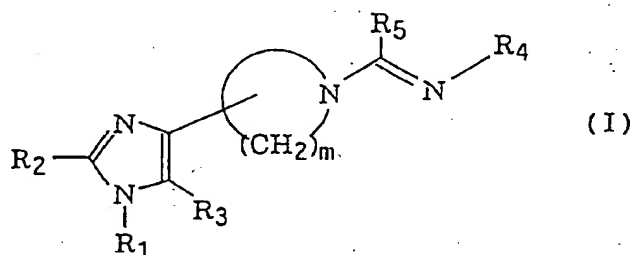
25

〔式中、mは、4～6の整数を表す。R₁は、水素、低級アルキル基、またはア
ラルキル基を表し、R₂及びR₃は、水素または低級アルキル基を表し、互いに
同一でも異なってもよく、R₄は、水素、直鎖状或いは分岐状アルキル基、シク

ロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、
 または置換されていてもよいアラルキル基を表し、ZはR₅またはA-R₅を表
 し、AはS或いはOを表し、R₅は、水素、低級アルキル基、置換されていても
 よいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、R₆は、低
 級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換されていてもよいア
 ラルキル基を表す。]

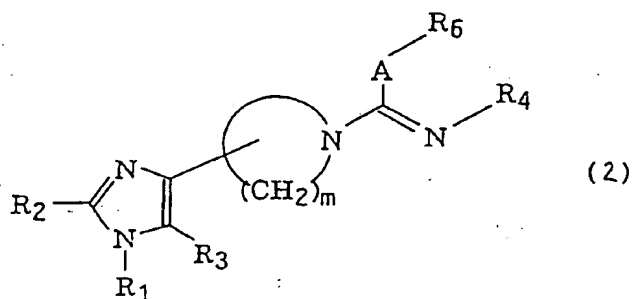
または、それらの薬学的に許容可能な塩類に関するものである。

即ち、本発明は、下記一般式(1)で表される化合物(以下、本発明の化合物
 (1)と言う) :



[式中、mおよびR₁ ~ R₅は前記と同義である。] または、それらの薬学的に
 許容可能な塩類に関するものである。

および、本発明は、下記一般式(2)で表される化合物(以下、本発明の化合
 物(2)という) :



[式中、A、mおよびR₁、～R_n、およびR₀は前記と同義である。]

または、それらの薬学的に許容可能な塩類に関するものである。

尚、一般式(0)において、互変異性の生ずる場合は、互変異性体も含まれる。

また、一般式(0)において、光学活性体の存在する場合は、光学活性体も含まれる。

本発明の一般式(0)中に記載された置換基R₁、～R_nに使用されている用語(R₁、～R_nに共通のものも含む)について更に説明する。

低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状或いは分岐状アルキル基が好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が例示される。

直鎖状或いは分岐状アルキル基としては、炭素数1～8のものが好ましく、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基等が例示される。

シクロアルキル基としては、炭素数3～10のシクロアルキル基が好ましい。シクロアルキル基には、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等で例示されるモノシクロアルキル基の他に、ポリシクロアルキル基、例えば、ビシクロアルキル基、トリシクロアルキル基等も包含され、ビシクロアルキル基としては、ノルボルニル基、例えば、exo-2-ノルボルニル基、endo-2-ノルボルニル基、3-ピナニル基、ビシクロ[2. 2. 2]オクト-2-イル基等、トリシクロアルキル基としては、アダマンチル基、例えば、1-アダマンチル基、2-アダマンチル基等が例示される。尚、シクロアルキル基は、アルキル基等で置換されていてもよい。

シクロアルキルアルキル基としては、炭素数3～10のシクロアルキル基と炭素数1～3の直鎖状或いは分岐状アルキル基から成るものが好ましく、具体的には、1-シクロヘキシルエチル基、1-シクロプロピルエチル基等が例示される。

低級アルケニル基としては、炭素数3～6の直鎖状或いは分岐状アルケニル基

が好ましい。具体的には、アリール基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、cis-2-ブテニル基、trans-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基等が例示される。

5 低級アルキニル基としては、炭素数3~6のアルキニル基が好ましく、具体的には、2-プロピニル基等が例示される。

置換されてもよいアリール基としては、ハロゲン、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、シアノ基、ニトロ基で置換されていてもよいフェニル基またはナフチル基が好ましい。

10 具体的には、フェニル基、1-ナフチル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-トリル基、3-トリル基等が例示される。

アラルキル基としては、ベンジル基、トリチル基が好ましい。

15 置換されていてもよいアラルキル基としては、ハロゲン、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、シアノ基、ニトロ基で置換されていてもよいフェニル基又はナフチル基と炭素数1~4の直鎖或いは分岐状アルキル基からなるアリールアルキル基が好ましい。

20 具体的には、ベンジル基、 α -メチルベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、4-クロロベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-クロロ- α -メチルベンジル基、4-フルオロ- α -メチルベンジル基、4-メトキシ- α -メチルベンジル基等が例示される。

25 一般式(0)において、好ましい化合物は、mは4~6であり、
R₁は水素、炭素数1~6のアルキル基または炭素数1~4のアルキル部分を有するアラルキル基を表し、

R₂及びR₃は水素または炭素数1~6のアルキル基を表し、

R₄は水素、炭素数1~8の直鎖状或いは分岐状アルキル基、炭素数3~10のシクロアルキル基、炭素数3~10のシクロアルキル部分と炭素数1~3のアルキル部分を有するシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基

または炭素数 1～4 のアルキル部分を有する置換されていてもよいアラルキル基を表し、

R₃ は水素、炭素数 1～6 のアルキル基、置換されていてもよいアリール基または炭素数 1～4 のアルキル部分を有する置換されていてもよいアラルキル基を表し、

R₄ は炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 3～6 のアルケニル基、炭素数 3～6 のアルキニル基または置換されていてもよいアリール基を表す化合物が例示される。

また、一般式 (0) における好ましい化合物として、以下の化合物が例示される。

① m は 5 であり、R₁、R₂ 及び R₃ は水素である化合物。

② R₄ はシクロアルキル基である化合物。

例えば、シクロアルキル基はモノシクロアルキル基、ビシクロアルキル基またはトリシクロアルキル基であり、モノシクロアルキル基は好ましくはシクロヘキシル基であり、ビシクロアルキル基はノルボルニル基、好ましくは 2-exo-ノルボルニル基であり、トリシクロアルキル基はアダマンチル基であり、好ましくは 1-アダマンチル基である。

③ R₁ は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいフェニルアルキル基である化合物。

④ R₂ は水素である化合物。

⑤ A は S であり、R₄ は低級アルキル基である化合物。

⑥ 低級アルキル基はメチル基である化合物。

また、一般式 (1) で表される化合物としては、好ましくは下記が例示される。

・ N-シクロヘキシル-N', N' - [1, 5- [3- (4 (5) -1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]] ホルムアミジン

・ N- (1-アダマンチル) -N', N' - [1, 5- [3- (4 (5) -1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]] ホルムアミジン

・ N- (exo-2-ノルボルニル) -N', N' - [1, 5- [3- (4 (5) -1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]] ホルムアミジン

- ・N-(2, 2-ジメチル-1-メチルプロピル)-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} ホルムアミジン
- ・N-(4-クロロベンジル)-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} ホルムアミジン
- 5 ・N-(フェネチル)-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} ホルムアミジン
- ・N-(3-フルオロフェニル)-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} ホルムアミジン
- ・N-フェニル-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} ホルムアミジン
- 10

また、一般式(2)で表される化合物としては、好ましくは下記が例示される。

- ・N-シクロヘキシル-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} -S-メチルイソチオウレア
- ・N-(1-アダマンチル)-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} -S-メチルイソチオウレア
- 15 ・N-(exo-2-ノルボルニル)-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} -S-メチルイソチオウレア
- ・N-(2, 2-ジメチル-1-メチルプロピル)-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} -S-メチルイソチオウレア
- 20
- ・N-(4-クロロベンジル)-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} -S-メチルイソチオウレア
- ・N-(フェネチル)-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} -S-メチルイソチオウレア
- 25 ・N-(3-フルオロフェニル)-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} -S-メチルイソチオウレア
- ・N-フェニル-N', N' - {1, 5- [3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]} -S-メチルイソチオウレア

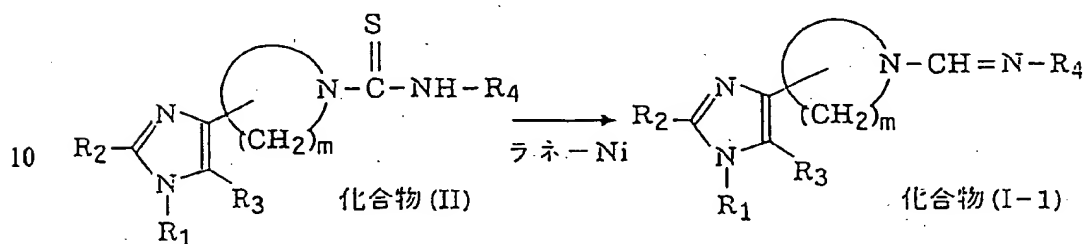
これらの化合物は、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、ク

エン酸、マレイン酸、乳酸、アスコルビン酸、フマル酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との医薬上許容される酸付加塩を形成することができる。

以下、本発明の化合物(I)の具体的合成法について説明する。

5

(1)



(置換基の定義は、前記と同じ)

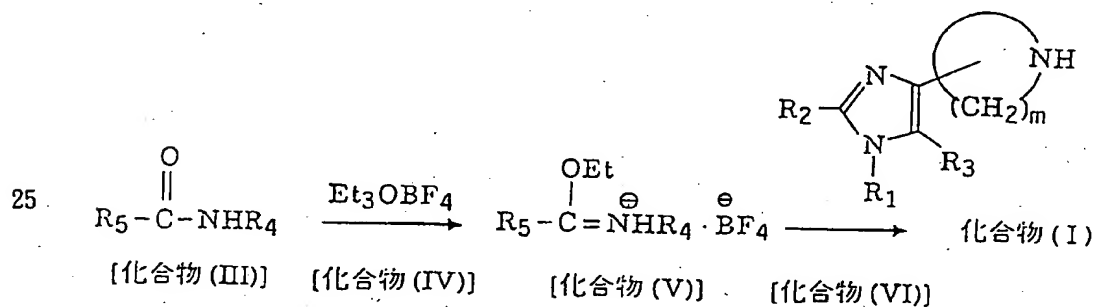
15

化合物(II)は、特開昭61-267574、EP公開494010等により公知の化合物である。

化合物(II)を例えば、ラネーNi等の触媒を用いて還元処理することにより、本発明化合物(I-1)を得ることができる。反応は例えばエタノール中で行う。反応条件としては、氷冷下~室温で10分~5時間程度が例示される。

20

(2)



第1工程はジクロロメタン等の有機溶媒中で行うことが好ましい。反応条件は

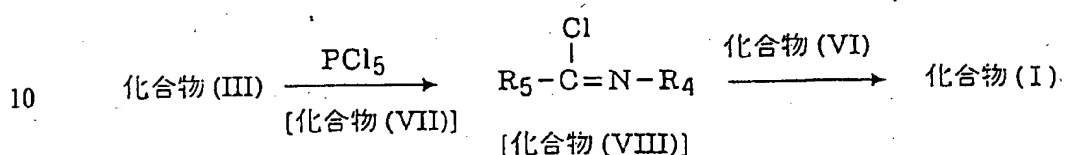
室温で1～30時間程度が例示される。

第2工程は無水エタノール等の溶媒中で行うことが好ましい。反応条件は室温で1～5日間程度が例示される。

尚、ここで、第1工程とは反応工程の初期工程を第2工程とは後期工程を指す。

5 以下、同様である。

(3)

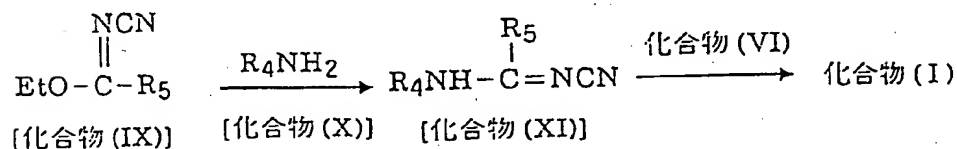


15 第1工程はベンゼン、キシレン等の有機溶媒中で行うことが好ましい。反応条件は40～60℃で10分～3時間程度が例示される。

第2工程もベンゼン、キシレン等の有機溶媒中で行うことが好ましい。反応条件は80～100℃で1～10時間程度が例示される。

(4)

20

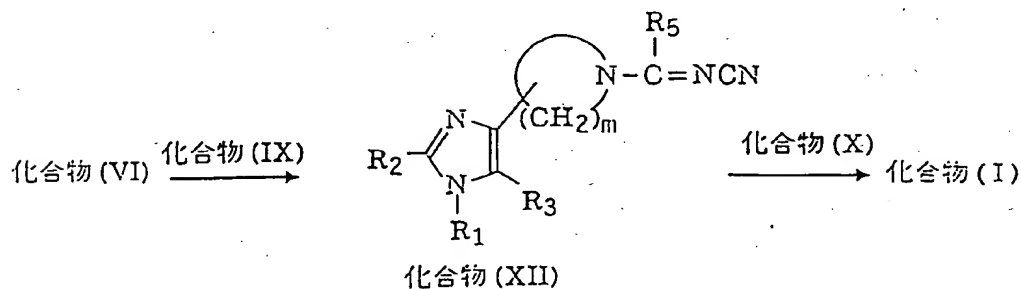


25

第1工程はエタノール等の溶媒中で行うことが好ましい。反応条件は室温で6～24時間程度が例示される。

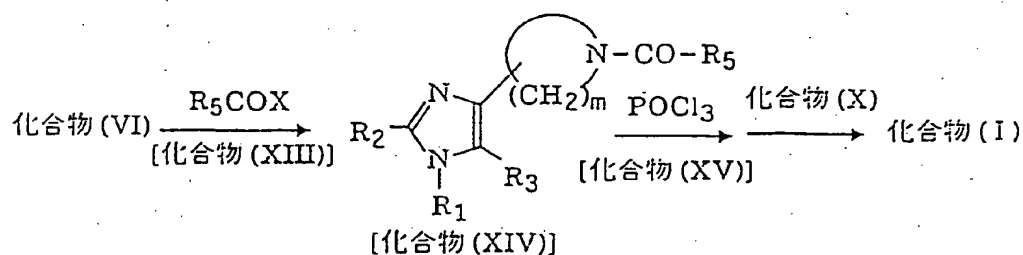
第2工程は、水、メタノール、エタノール等の極性溶媒中で行うことが好ましい。反応条件は室温で1分～24時間程度が例示される。

(5)



第1工程は(4)の第1工程と同様の条件で行うことが好ましい。第2工程も(4)の第2工程と同様の条件で行うことが好ましい。

(6)

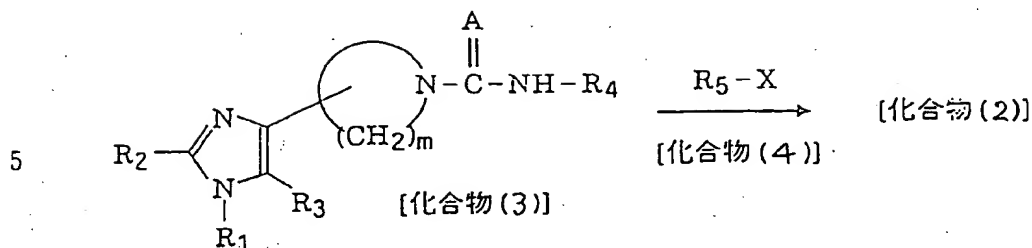


(Xは、ハロゲンまたはOCOEtを示す。)

第1工程は通常のアミド化反応である。第2工程はベンゼン等の有機溶媒中で行うことが好ましい。反応条件は室温で1～30時間程度が例示される。

第3工程もベンゼン等の有機溶媒中で行うことが好ましい。反応条件は65～70℃で1～15時間程度が例示される。

本発明の化合物(2)は、下記式により合成される。



(Xは、ハロゲン又はパラトルエンスルホン基を示すか、 R_5-X で
(R_5)₂SO₄ または (R_5)₃O⁺BF₄⁻を示す。他置換基は前記と同意
義)

化合物(3)は、特開昭61-267574、EP公開494010等により
公知の化合物である。

本発明化合物(2)は化合物(3)と化合物(4)との反応により得られる。
反応式中、Xがハロゲンを表す場合、好適にはヨウ素である。

反応は、Xがハロゲン又はパラトルエンスルホン基の場合、例えばメ
タノール溶液中または10%塩化水素含有メタノール溶液中で行う。

R_5-X が(R_5)₂SO₄の場合、例えば、無溶媒あるいはベンゼン中に行
う。

R_5-X が(R_5)₃O⁺BF₄⁻の場合、例えばジクロロメタン溶液中で行
う。

反応条件としては、Xがハロゲン又はパラトルエンスルホン基の場合、
氷冷下～室温で1～10時間程度が例示される。

R_5-X が(R_5)₂SO₄の場合、70～120℃で2～6時間程度の加熱
が例示される。

R_5-X が(R_5)₃O⁺BF₄⁻の場合、0℃～室温で12～24時間程度
が例示される。

反応後、得られた化合物(1)および(2)は公知の手法、例えば、再結晶、
TLC、吸着クロマト等により酸付加塩または遊離塩基の形で単離、精製される。
また、酸付加塩の形で精製する場合は一旦、ピクリン酸塩を形成させた後に、目

的とする酸付加塩に変換する方法が有用である。

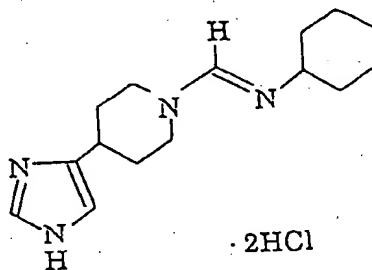
これらの研究の結果は、低い毒性、ヒスタミンH₁受容体に対する有利な拮抗的特性及び本発明の誘導体により示される大脳ヒスタミンの放出量を増大する能力を示し、これらの特性は本発明の化合物(1)および(2)を人及び獣医学において有用であるこの種の初めての化合物とするものである。それらの治療上の応用は、特にその機能がヒスタミンH₁受容体により制御されている中枢神経系及び末梢器官に関連するものである。

本発明の薬品は人に経口的、静脈内的、経舌的、経鼻的、直腸内及び腸管外的に投与することができ、活性成分を治療上適当な賦形剤或いは希釈液と組み合わせることができる。各単位投与量は0.5～100mgの活性成分を含むのが有利であり、毎日の投与量は0.5～200mgの活性成分の範囲で変わり得る。

発明を実施するための最良の形態

本発明をより詳細に説明するために、実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されない。

実施例1

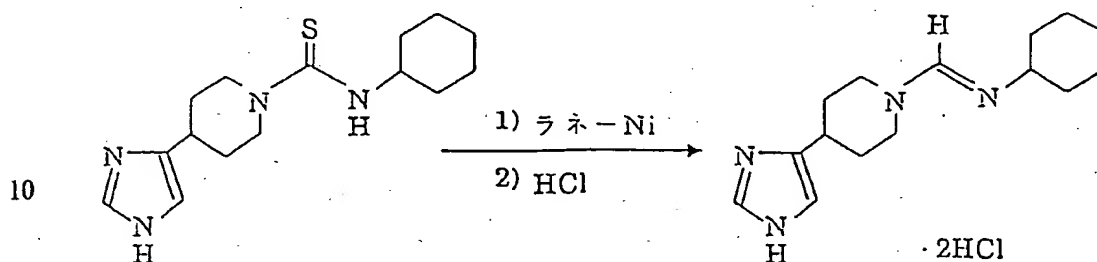


N-シクロヘキシル-N', N' - [1, 5 - (3 - (4 (5) - 1 H - イミダゾリル) ペンタンジイル)] ホルムアミジン 2塩酸塩の合成

N-シクロヘキシル-N', N' - [1, 5 - (3 - (4 (5) - 1 H - イミダゾリル) ペンタンジイル)] チオウレア (チオペラミド) (200 mg) のエタノール (5 ml) 溶液にラネーNi (約1 g) を加え、氷冷下1時間攪拌した。

デカンテーションで上澄をとり、溶媒を減圧下留去して、白色粉末を得た。この粉末をエタノール（5 ml）に溶解し、氷冷下塩酸エタノール溶液（5.6 N 0.25 ml）を加え、氷冷下30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去して、上記化合物（175 mg）を得た。青色粉末。

5 反応式を以下に示す。



得られた標記化合物の分析データを次に示す。

15 IR (KBr)

3400, 2920, 1690, 1620, 1450

¹H-NMR (MeOH-d₄) δ:

8.89 (s, 1H),

8.09 (br s, 1H),

20 7.43 (s, 1H),

4.20 (br d, J=13.5 Hz, 1H),

3.95 (br d, J=12.9 Hz, 1H),

3.61 (td, J=12.6, 2.7 Hz, 1H),

3.50-3.30 (m, 2H),

25 3.22 (tt, J=11.8, 3.7 Hz, 1H),

2.40-2.10 (m, 2H),

2.10-1.60 (m, 7H),

1.60-1.10 (m, 5H).

実施例 2

N-(1-アダマンチル)-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル]]ホルムアミジン 2塩酸塩の合成

N-(1-アダマンチル)-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル]]チオウレア (13.2 g) のエタノール (200 ml) 溶液に、氷冷下ラネーNi (200 g) を加え、1.5時間攪拌した。反応終了後、上澄みをデカンテーションで取り、残渣のラネーNiをエタノールで洗浄した。上澄みと洗浄液を合わせ、濾過した後、濾液に氷冷下10%塩化水素含有メタノール溶液 (300 ml) を加え、30分間攪拌した。溶媒を留去して、上記化合物の粗精製物10.5 gを得た。

ピクリン酸 (20.0 g) のメタノール (350 ml) 溶液に上記化合物の粗精製物 (10.5 g) のメタノール (140 ml) 溶液を加え、次いで水 (700 ml) を加えた。析出した黄色粉末を濾取し、メタノール-アセトン-エーテルから再結晶することにより黄色粉末として上記化合物のピクリン酸塩 (8.72 g) を得た。

ピクリン酸塩を3N塩酸と混合し、遊離したピクリン酸をニトロメタンで除去、洗浄した。水層を減圧留去し、残渣をエタノール-エーテルから再結晶することにより、白色粉末として上記化合物を3.51 g得た。

mp. 240°C (分解)

IR (KBr)

2800, 1682, 1602, 1460, 1348, 1065, 950, 795, 600

¹H-NMR (D₂O) δ:

8.62 (s, 1H),

7.80 (s, 1H),

7.29 (s, 1H),

4.07 (d, J=13.9 Hz, 1H),

3.91 (d, J=13.8 Hz, 1H),

3.58 (td, J=13.3, 2.9 Hz, 1H),

3.28 (td, J=13.3, 2.9 Hz, 1H),

3. 21 (tt, $J=11.5, 3.6$ Hz, 1H),

2. 31-2. 05 (m, 5H),

1. 55 (m, 14H)

実施例3

5 N-シクロヘキシル-N', N' - [1, 5- [3- (4 (5) -1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]] ホルムアミジン 2塩酸塩の合成

実施例2に準じて、N-シクロヘキシル-N', N' - [1, 5- [3- (4 (5) -1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]] チオウレア (チオペラミド) から上記化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4) δ :

8. 89 (s, 1H),

8. 09 (brs, 1H),

7. 43 (s, 1H),

4. 20 (brd, 13. 5 Hz, 1H),

15 3. 95 (brd, $J=12. 9$ Hz, 1H),

3. 61 (td, $J=12. 6, 2. 7$ Hz, 1H),

3. 50-3. 30 (m, 2H),

3. 22 (tt, $J=11. 8, 3. 7$ Hz, 1H),

2. 40-2. 10 (m, 2H),

20 2. 10-1. 60 (m, 7H),

1. 60-1. 10 (m, 5H)

実施例4

N- (exo-2-ノルボルニル) -N', N' - [1, 5- [3- (4 (5) -1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]] ホルムアミジン 2塩酸塩の合成

25 実施例2に準じて、N- (exo-2-ノルボルニル) -N', N' - [1, 5- [3- (4 (5) -1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]] チオウレアから上記化合物を合成した。

¹H-NMR (D₂O) δ :

8. 63 (d, J=1. 0 Hz, 1H),
 7. 88 (s, 1H),
 7. 30 (s, 1H),
 5 4. 05 (d, J=14. 2 Hz, 1H),
 3. 86 (d, J=13. 6 Hz, 1H),
 3. 75-3. 47 (m, 2H),
 3. 40-3. 12 (m, 2H),
 2. 42-2. 28 (m, 2H),
 10 2. 21 (d, J=11. 7 Hz, 2H),
 1. 93-1. 71 (m, 3H),
 1. 64-1. 38 (m, 4H),
 1. 37-1. 03 (m, 3H)

実施例5

- 15 N-(2, 2-ジメチル-1-メチルプロピル)-N', N'-[1, 5-{
 3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル}]ホルムアミジン 2
 塩酸塩の合成

- 20 実施例2に準じて、N-(2, 2-ジメチル-1-メチルプロピル)-N',
 N'-[1, 5-{3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル}]
 チオウレアから上記化合物を合成した。

¹H-NMR (D₂O) δ :

8. 64 (d, J=1. 4 Hz, 1H),
 7. 90 (d, J=2. 6 Hz, 1H),
 7. 30 (d, J=1. 0 Hz, 1H),
 25 4. 08 (d, J=13. 5 Hz, 1H),
 3. 89 (d, J=13. 3 Hz, 1H),
 3. 71-3. 52 (m, 1H),
 3. 47-3. 16 (m, 3H),
 2. 24 (d, J=12. 1 Hz, 2H),

1. 96-1. 67 (m, 2H),
1. 28 (d, J=6. 9 Hz, 3H),
0. 94 (s, 9H)

実施例6

5 N-(4-クロロベンジル)-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-1
H-イミダゾリル)ペンタンジイル]]ホルムアミジン 2塩酸塩の合成

実施例2に準じて、N-(4-クロロベンジル)-N', N'-[1, 5-[
3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル]]チオウレアから上記
化合物を合成した。

10 ¹H-NMR (D₂O) δ:

8. 65 (d, J=1. 3 Hz, 1H),
8. 05 (s, 1H),
7. 55-7. 44 (m, 2H),
7. 36 (d, J=8. 5 Hz, 2H),
15 7. 31 (s, 1H),
4. 63 (s, 2H),
4. 12-3. 84 (m, 2H),
3. 77-3. 57 (m, 1H),
3. 38 (ddd, J=12. 8, 12. 8, 2. 9 Hz, 1H),
20 3. 26 (dddd, J=11. 6, 11. 6, 3. 5, 3. 5 Hz, 1H),
2. 25 (d, J=12. 9 Hz, 2H),
1. 99-1. 68 (m, 2H)

実施例7

25 N-フェネチル-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-1H-イミダゾ
リル)ペンタンジイル]]ホルムアミジン 2塩酸塩の合成

実施例2に準じて、N-フェネチル-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)
)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル]]チオウレアから上記化合物を合成
した。

¹H-NMR (D₂O) δ:

8. 65 (d, $J=1.4$ Hz, 1H),
7. 55-7. 22 (m, 7H),
3. 98-3. 82 (m, 1H),
3. 82-3. 54 (m, 3H),
3. 54-3. 36 (m, 1H),
3. 36-3. 04 (m, 2H),
3. 04-2. 80 (m, 2H),
2. 32-2. 04 (m, 2H),
1. 77-1. 40 (m, 2H)

実施例 8

N-(3-フルオロフェニル)-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-
1H-イミダゾリル)ペンタンジイル)]ホルムアミジン 2マレイン酸塩の合
成

N-(3-フルオロフェニル)-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-
1H-イミダゾリル)ペンタンジイル)]チオウレア (10. 1g) のエタノール (400ml) 溶液に、氷冷下ラネーNi (150g) を加え、4時間攪拌した。反応終了後、上澄みをデカンテーションで取り、残渣のラネーNiをエタノールで洗浄し、上澄みと洗浄液を合わせ、濾過した。濾液の溶媒を留去し、薄い黄色粉末として上記化合物の遊離塩基を4. 93g得た。

遊離塩基 (4. 73g) のエタノール (20ml) にマレイン酸 (4. 17g) のエタノール (20ml) 溶液を滴下し、30分間室温にて攪拌した。エーテル (50ml) を加え、析出した白色粉末を濾取し、白色粉末として上記化合物を7. 54g得た。

mp. 148~150°C

IR (KBr)

3400, 2950, 2800, 1690, 1570, 1470, 1360,
1190, 985

¹H-NMR (D₂O) δ:

8. 60 (d, $J=1.3$ Hz, 1H),

8. 40 (s, 1H),
7. 50-7. 35 (m, 1H),
7. 14-6. 98 (m, 3H),
6. 22 (s, 4H),
5 4. 26 (brd, J=14. 0Hz, 1H),
4. 05 (brd, J=13. 6Hz, 1H),
3. 74 (ddd, J=12. 9, 12. 9, 2. 8Hz, 1H),
3. 48 (ddd, J=12. 9, 12. 9, 2. 4Hz, 1H),
3. 25 (tt, J=11. 6, 3. 6Hz, 1H),
10 2. 27 (brd, J=12. 7Hz, 2H),
1. 94 (ddd, J=12. 3, 8. 3, 4. 2Hz, 1H),
1. 81 (ddd, J=12. 5, 8. 5, 4. 2Hz, 1H),

実施例9

15 N-フェニル-N', N' - [1, 5- [3- (4 (5) -1H-イミダゾリ
ル) ペンタンジイル]] ホルムアミジンの合成

20 N-フェニル-N', N' - [1, 5- [3- (4 (5) -1H-イミダゾリ
ル) ペンタンジイル]] チオウレア (5.72mg) のエタノール (25ml) 溶
液に、氷冷下ラネーNi (約4g) を加え、2. 5時間攪拌した。反応終了後、
上澄み液をデカンテーションで取り、残渣のラネーNi をエタノールで洗浄した。
25 上澄みと洗浄液を合わせ、濾過した後、溶媒を留去した。得られた上記化合物の
粗精製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール
= 10/1 → 5/1 → 3/1) に付し、上記化合物を泡状物質として211mg
得た。

IR (KBr)

3620-2380, 1616, 1582, 760, 695

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:

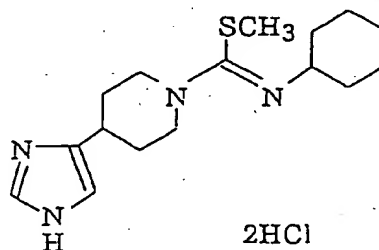
12. 96-10. 67 (brs, 1H),
7. 73 (s, 1H),
7. 52 (s, 1H),

7. 20 (t, $J=7.8$ Hz, 2H),
6. 98-6. 86 (m, 3H),
6. 78 (s, 1H),
4. 67-4. 03 (m, 1H),
4. 03-3. 62 (m, 1H),
3. 62-2. 87 (m, 2H),
2. 87-2. 66 (m, 1H),
2. 04-1. 83 (m, 1H),
1. 50 (dddd, $J=12.2, 12.2, 12.2, 4.1$ Hz, 2H)

実験例 1

ラット大脳皮質膜と [3 H] (R)- α -メチルヒスタミンを用いた結合実験でヒスタミンH₁受容体に対する実施例の本化合物の親和性を検討した。本発明の化合物 (I) のヒスタミンH₁受容体に対するK_i値 (ヒスタミンH₁受容体に対する解離定数) は5~200 nMであった。また、ヒスタミンH₁受容体を介するヒスタミン惹起モルモット摘出回腸収縮作用 (アッシュ (Ash) ら、ブリテッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジカル ケモセラピー (Br. J. Pharmac. Chemother.) 27 427-439 <1966>) ならびにヒスタミンH₂受容体を介するヒスタミン惹起モルモット摘出右心房陽性変時作用 (ブラック (Black) ら、ネイチャー (Nature) 236, 385-390 <1972>) に対する作用は化合物の1 mM適用時にもほとんど認められなかった。このことは、本発明の化合物 (I) のヒスタミンH₁受容体に対する高い選択性を示している。

実施例 10



N-シクロヘキシル-N', N' - [1, 5 - {3 - (4 (5) - 1H-イミ
ダゾリル) ペンタンジイル}] - S-メチルイソチオウレア 2 塩酸塩の合成

N-シクロヘキシル-N', N' - [1, 5 - {3 - (4 (5) - 1H-イミ
ダゾリル) ペンタンジイル}] チオウレア (チオペラミド) (500 mg) の1
5 0%塩酸-メタノール溶液 (20 ml) にヨードメタン (4.85 g) を加え、
氷冷下5時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、残渣をエタノールに溶解し、
活性炭素で処理した。さらにエタノール-エーテルから再結晶を行って、黄色粉
末として上記化合物 (339 mg) を得た。

mp. 145°C (分解)

10 IR (KBr)

3400, 2900, 1590, 1450, 1400

¹H-NMR (MeOH-d₄)

8.85 (s, 1H)

7.43 (s, 1H)

15 4.25 (d, J=13.7 Hz, 2H)

3.98 (tt, J=11, 4.0 Hz, 1H)

3.57 (td, J=13.4, 2.5 Hz, 2H)

3.25 (tt, J=11, 4 Hz, 1H)

2.65 (s, 3H)

20 2.32-2.10 (m, 2H)

2.05-1.10 (m, 12H)

実施例 11

N-シクロヘキシル-N', N' - [1, 5 - {3 - (4 (5) - 1H-イミ
ダゾリル) ペンタンジイル}] - S-メチルイソチオウレア 2 マレイン酸塩の
25 合成

実施例 10 に準じて上記化合物を合成した。

白色粉末 (mp. 138~141°C)

IR (KBr)

1580, 1490, 1390, 1370, 1200, 1080, 990,

865

¹H-NMR (MeOH-d₄)

8.64 (s, 1H)

7.31 (s, 1H)

5

6.26 (s, 4H)

4.24 (d, J=13.8 Hz, 2H)

4.05-3.90 (m, 1H)

3.53 (td, J=11.3, 2.0 Hz, 2H)

3.19 (tt, J=11.7, 3.95 Hz, 1H)

10

2.64 (s, 3H)

2.25-2.15 (m, 2H)

2.08-1.65 (m, 7H)

1.65-1.10 (m, 5H)

実施例12

15

N-(exo-2-ノルボルニル)-N', N'-[1, 5-{3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル}] -S-メチルイソチオウレア 2塩
酸塩の合成

20

N-(exo-2-ノルボルニル)-N', N'-[1, 5-{3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル}]チオウレア(11.6g)及び10%塩化水素含有メタノール溶液(580ml)からなる溶液に、氷冷下ヨードメタン(41ml)を加えた。氷冷下5時間攪拌後、室温で2時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、残渣をMeOH(150ml)に溶解した。これをピクリン酸(28.8g)をMeOH(400ml)に溶かした溶液に加え、次いで水(1200ml)を加えた。析出した黄色粉末をろ取し、アセトン-エーテルから再結晶して、上記化合物のピクリン酸塩を黄色粉末として、21.9g得た。これを3N HCl(650ml)に加え、遊離したピクリン酸をニトロメタンで除去、洗浄した。水層を減圧留去し、残渣をエタノール-エーテルから再結晶することにより、上記化合物を白色結晶として8.77g得た。

25

mp. 170.5~171.5°C

IR (KBr)

3650-3225, 3225-2660, 1595, 1448, 1387,
1360, 1255, 1093, 824

¹H-NMR (D₂O) δ:

- 5 8.66 (d, J=1.3 Hz, 1H)
 7.33 (s, 1H)
 4.24 (d, J=13.6 Hz, 2H)
 3.98-3.88 (m, 1H)
 3.63-3.48 (m, 2H)
 10 3.27 (dddd, J=3.7, 3.7, 11.7, 11.7 Hz, 1H)
 2.62 (s, 3H)
 2.42-2.33 (m, 2H)
 2.32-2.22 (m, 2H)
 1.97-1.80 (m, 3H)
 15 1.66-1.46 (m, 4H)
 1.35-1.24 (m, 2H)
 1.23-1.14 (m, 1H)

実施例13

20 N-(1-アダマンチル)-N', N'-[1, 5-(3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル)]-S-メチルイソチオウレア 2塩酸塩の
 合成

 実施例12に準じて、N-(1-アダマンチル)-N', N'-[1, 5-(3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル)]チオウレアから上記
 化合物を合成した。

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:

 15.16-15.01 (brs, 1H)
 14.55-14.33 (brs, 1H)
 9.09 (s, 1H)
 8.98 (s, 1H)

7. 49 (s, 1H)
 4. 09 (d, J=14. 2Hz, 2H)
 3. 62-3. 35 (m, 2H)
 3. 27-3. 07 (m, 1H)
 5 2. 64 (s, 3H)
 2. 28-2. 00 (m, 1H)
 2. 00-1. 74 (m, 2H)
 1. 74-1. 60 (m, 6H)

実施例 14

- 10 N-(2, 2-ジメチル-1-メチルプロピル)-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル]]-S-メチルイソチオウレア 2塩酸塩の合成

- 15 実施例 12 に準じて、N-(2, 2-ジメチル-1-メチルプロピル)-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル]]チオウレアから上記化合物を合成した。

¹H-NMR (D₂O) δ:

8. 65 (d, J=1. 4Hz, 1H)
 7. 30 (s, 1H)
 4. 46-4. 13 (m, 3H)
 20 3. 68-3. 46 (m, 2H)
 3. 38-3. 19 (m, 1H)
 2. 60 (s, 3H)
 2. 27 (d, J=13. 0Hz, 2H)
 1. 98-1. 71 (m, 2H)
 25 1. 30 (d, J=6. 9Hz, 3H)
 0. 97 (s, 9H)

実施例 15

- N-(4-クロロベンジル)-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル]]-S-メチルイソチオウレア 2塩酸塩

の合成

実施例 12 に準じて、N-(4-クロロベンジル)-N', N'-[1, 5-
[3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル]]チオウレアから上
記化合物を合成した。

5 ¹H-NMR (D₂O) δ:

8.65 (d, J=1.3 Hz, 1H)

7.48 (d, J=8.5 Hz, 2H)

7.36 (d, J=8.5 Hz, 2H)

7.31 (s, 1H)

10 4.86 (s, 2H)

4.30 (d, J=14.0 Hz, 2H)

3.73-3.49 (m, 2H)

3.41-3.18 (m, 1H)

2.55 (s, 3H)

15 2.37-2.19 (m, 2H)

2.00-1.72 (m, 2H)

実施例 16

N-フェネチル-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-1H-イミダゾ
リル)ペンタンジイル]]-S-メチルイソチオウレア 2 塩酸塩の合成

20 実施例 12 に準じて、N-フェネチル-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-1H-イミダゾリル)ペンタンジイル]]チオウレアから上記化合物を合
成した。

¹H-NMR (D₂O) δ:

8.64 (d, J=1.3 Hz, 1H)

25 7.51-7.24 (m, 6H)

4.18-3.96 (m, 4H)

3.42 (t, J=12.3 Hz, 2H)

3.30-3.10 (m, 1H)

3.01 (t, J=6.5 Hz, 2H)

2. 31 (s, 3H)

2. 27-2. 11 (s, 2H)

1. 85-1. 54 (m, 2H)

実施例17

- 5 N-(3-フルオロフェニル)-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-
1H-イミダゾリル)ペンタンジイル]]-S-メチルイソチオウレアの合成
N-(3-フルオロフェニル)-N', N'-[1, 5-[3-(4(5)-
1H-イミダゾリル)ペンタンジイル]]チオウレア(456mg)及び10%
塩化水素含有メタノール溶液(20ml)からなる溶液に、氷冷下ヨードメタン
10 (1.0ml)を加え、氷冷下で5時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、得ら
れた残渣をMeOH(150ml)に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を
加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸
マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
15 フィー(クロロホルム/メタノール=20/1→10/1)に付し、上記化合物
を樹脂状物質として381mg得た。

IR (KBr)

3060, 2920, 2830, 1563, 1182, 1116, 1093,
772, 748, 692

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:

- 20 11.93 (brs, 0.4H)
11.80 (brs, 0.6H)
7.53 (s, 1H)
7.24 (dd, J=8.2Hz, 15.2Hz, 1H)
6.85 (brs, 1H)
25 6.73 (dt, J=2.0Hz, 8.3Hz, 1H)
6.66-6.49 (m, 2H)
3.04 (t, J=11.5Hz, 2H)
2.11 (s, 3H)
1.95 (d, J=10.8Hz, 2H)

1. 58 (q, $J=11.7$ Hz, 2H)

実施例18

N-フェニル-N', N' - [1, 5 - {3 - (4 (5) - 1H-イミダゾリル) ペンタンジイル}] - S-メチルイソチオウレアの合成

5 実施例17に準じて、N-フェニル-N', N' - [1, 5 - {3 - (4 (5) - 1H-イミダゾリル) ペンタンジイル}] チオウレアから上記化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

12. 24 - 11. 43 (br s, 1H)
 10 7. 52 (s, 1H)
 7. 22 (t, $J=7.7$ Hz, 2H)
 6. 93 (t, $J=7.3$ Hz, 1H)
 6. 77 (s, 1H)
 6. 76 (d, $J=7.3$ Hz, 2H)
 15 4. 15 (d, $J=13.0$ Hz, 2H)
 3. 00 (t, $J=12.0$ Hz, 2H)
 2. 88 - 2. 66 (m, 1H)
 2. 09 (s, 3H)
 1. 96 (d, $J=12.6$ Hz, 2H)
 20 1. 58 (dq, $J=3.2$ Hz, 12. 3 Hz, 2H)

実験例2

アラング (Arrang) ら {ネイチャー (Nature) 327, 117-123 (1987)} の方法に準じて、ラット大脳皮質膜と [³H] (R) - α -メチルヒスタミンを用いた結合実験でヒスタミンH₁ 受容体に対する実施例の本化合物の親和性を検討した。本発明の化合物 (2) のヒスタミンH₁ 受容体に対するK_i 値 (ヒスタミンH₁ 受容体に対する解離定数) は40~700 nMであった。また、ヒスタミンH₁ 受容体を介するヒスタミン惹起モルモット摘出回腸収縮作用 (アッシュ (Ash) ら、ブリテッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジカル ケモセラピー (Br. J. Pharmac. Chemother.

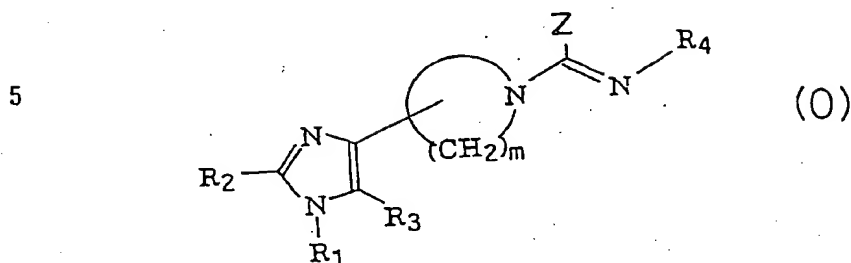
5) 27 427-439 <1966>) ならびにヒスタミンH₂ 受容体を介する
ヒスタミン惹起モルモット摘出右心房陽性変時作用 [ブラック (Black) ら、
ネイチャー (Nature) 236, 385-390 <1972>] に対する作
用は化合物の1 mM適用時にもほとんど認められなかった。このことは、本発明
の化合物 (2) のヒスタミンH₂ 受容体に対する高い選択性を示している。

産業上の利用可能性

10 本発明のイミダゾール系化合物は、精神賦活薬、睡眠調節薬、アルツハイマー
病などの治療を目的とする脳代謝賦活薬、抗痙攣薬、鎮痛薬、摂食調節薬、体温
調節薬、内分泌調節薬などとして使用できる。更にPET (ポジトロン エミッ
ション トモグラフィー (Positron Emission Tomography)) を用いたヒスタミンH₂ 受容体の画像化のための標識化合物として
も利用できる。

請求の範囲

1. 下記一般式 (0) で表される化合物：



10

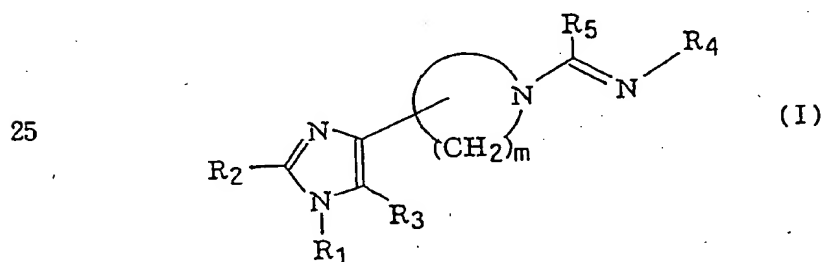
[式中、 m は、4～6の整数を表す。 R_1 は、水素、低級アルキル基、またはアラルキル基を表し、 R_2 及び R_3 は、水素または低級アルキル基を表し、互いに同一でも異なってもよく、 R_4 は、水素、直鎖状或いは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、 Z は R_5 または $A-R_5$ を表し、 A は S 或いは O を表し、 R_5 は、水素、低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、 R_6 は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、置換されていてもよいアラルキル基を表す。]

15

20

または、それらの薬学的に許容可能な塩類。

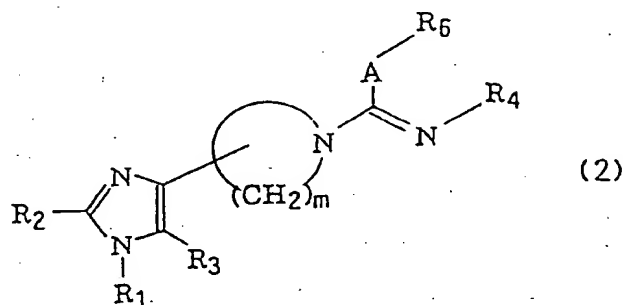
2. 下記一般式 (I) で表される請求の範囲第1項記載の化合物：



[式中、 m および $R_1 \sim R_5$ は前記と同義である。]

または、それらの薬学的に許容可能な塩類。

3. 下記一般式(2)で表される請求の範囲第1項記載の化合物:



10 (式中、A、mおよびR₁、~R₄、およびR₆は前記と同義である。)

または、それらの薬学的に許容可能な塩類。

4. mは5であり、R₁、R₂及びR₃は水素である請求の範囲第1項記載の化合物。

15 5. R₄はシクロアルキル基である請求の範囲第1項記載の化合物。

6. シクロアルキル基はモノシクロアルキル基、ビシクロアルキル基またはトリシクロアルキル基である請求の範囲第5項記載の化合物。

7. モノシクロアルキル基はシクロヘキシル基である請求の範囲第6項記載の化合物。

20 8. ビシクロアルキル基はノルボルニル基である請求の範囲第7項記載の化合物。

9. ノルボルニル基は2-exo-ノルボルニル基である請求の範囲第8項記載の化合物。

10. トリシクロアルキル基はアダマンチル基である請求の範囲第6項記載の化合物。

25 11. アダマンチル基は1-アダマンチル基である請求の範囲第10項記載の化合物。

12. R₄は置換されていてもよいフェニル基である請求の範囲第1項記載の化合物。

13. R₄は置換されていてもよいフェニルアルキル基である請求の範囲第1項

記載の化合物。

14. R_5 は水素である請求の範囲第1項記載の化合物。

15. AはSであり、 R_5 は低級アルキル基である請求の範囲第1項記載の化合物。

5 16. 低級アルキル基はメチル基である請求の範囲第15項記載の化合物。

17. R_1 は水素、炭素数1～6のアルキル基または炭素数1～4のアルキル部分を有するアラルキル基を表し、

R_2 及び R_3 は水素または炭素数1～6のアルキル基を表し、

10 R_4 は水素、炭素数1～8の直鎖状或いは分岐状アルキル基、炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数3～10のシクロアルキル部分と炭素数1～3のアルキル部分を有するシクロアルキルアルキル基、置換されていてもよいアリール基または炭素数1～4のアルキル部分を有する置換されていてもよいアラルキル基を表し、

15 R_5 は水素、炭素数1～6のアルキル基、置換されていてもよいアリール基または炭素数1～4のアルキル部分を有する置換されていてもよいアラルキル基を表し、

R_6 は炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～6のアルケニル基、炭素数3～6のアルキニル基または置換されていてもよいアリール基を表す請求の範囲第1項記載の化合物。

20 18. 化合物が以下の一つである請求の範囲第1項記載の化合物。

・N-シクロヘキシル-N', $N' = \{1, 5 - \{3 - (4(5) - 1H - \text{イミダゾリル}) \text{ペンタンジイル}\} \}$ ホルムアミジン

・N-(1-アダマンチル)-N', $N' = \{1, 5 - \{3 - (4(5) - 1H - \text{イミダゾリル}) \text{ペンタンジイル}\} \}$ ホルムアミジン

25 ・N-(exo-2-ノルボルニル)-N', $N' = \{1, 5 - \{3 - (4(5) - 1H - \text{イミダゾリル}) \text{ペンタンジイル}\} \}$ ホルムアミジン

・N-(2,2-ジメチル-1-メチルプロピル)-N', $N' = \{1, 5 - \{3 - (4(5) - 1H - \text{イミダゾリル}) \text{ペンタンジイル}\} \}$ ホルムアミジン

・N-(4-クロロベンジル)-N', $N' = \{1, 5 - \{3 - (4(5) - 1$

H-イミダゾリル) ペンタンジイル]) ホルムアミジン

・N-(フェネチル)-N', N' - [1, 5-[3-(4(5)-1H-イミ
ダゾリル) ペンタンジイル]) ホルムアミジン

5

・N-(3-フルオロフェニル)-N', N' - [1, 5-[3-(4(5)-
1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]) ホルムアミジン

・N-フェニル-N', N' - [1, 5-[3-(4(5)-1H-イミダゾリ
ル) ペンタンジイル]) ホルムアミジン

・N-シクロヘキシル-N', N' - [1, 5-[3-(4(5)-1H-イミ
ダゾリル) ペンタンジイル]) -S-メチルイソチオウレア

10

・N-(1-アダマンチル)-N', N' - [1, 5-[3-(4(5)-1H
-イミダゾリル) ペンタンジイル]) -S-メチルイソチオウレア

・N-(exo-2-ノルボルニル)-N', N' - [1, 5-[3-(4(5)
)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]) -S-メチルイソチオウレア

15

・N-(2, 2-ジメチル-1-メチルプロピル)-N', N' - [1, 5-[
3-(4(5)-1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]) -S-メチルイソチ
オウレア

・N-(4-クロロベンジル)-N', N' - [1, 5-[3-(4(5)-1
H-イミダゾリル) ペンタンジイル]) -S-メチルイソチオウレア

20

・N-(フェネチル)-N', N' - [1, 5-[3-(4(5)-1H-イミ
ダゾリル) ペンタンジイル]) -S-メチルイソチオウレア

・N-(3-フルオロフェニル)-N', N' - [1, 5-[3-(4(5)-
1H-イミダゾリル) ペンタンジイル]) -S-メチルイソチオウレア

・N-フェニル-N', N' - [1, 5-[3-(4(5)-1H-イミダゾリ
ル) ペンタンジイル]) -S-メチルイソチオウレア

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl ⁵ C07D401/04, C07D403/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl ⁵ C07D401/04, C07D403/04		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<u>X</u> <u>Y</u>	JP, A, 61-267574 (INSERT), November 27, 1986 (27. 11. 86) & EP, A, 197840 & US, A, 4707487	<u>1, 3-7</u> <u>2, 8-18</u>
<u>X</u> <u>Y</u>	EP, A, 494010 (INSERT) July 8, 1992 (08. 07. 92) & JP, A, 5-247028	<u>1, 3-7</u> <u>2, 8-18</u>
<u>X</u> <u>Y</u>	Farmaco, Vol. 47, No. 11, (1992) F. Bordi et. al., "Synthesis and binding assays of H ₃ -receptor ligands", P. 1343-1365	<u>1, 3-7</u> <u>2, 8-18</u>
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search February 21, 1994 (21. 02. 94)		Date of mailing of the international search report April 12, 1994 (12. 04. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ³ C07D401/04, C07D403/04		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)).		
Int. Cl. ³ C07D401/04, C07D403/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
<u>X</u> <u>Y</u>	JP. A. 61-267574 (INSERM), 27. 11月. 1986 (27. 11. 86) & EP. A. 197840 & US. A. 4707487	<u>1, 3-7</u> <u>2, 8-18</u>
<u>X</u> <u>Y</u>	EP. A. 494010 (INSERM) 8. 7月. 1992 (08. 07. 92) & JP. A. 5-247028	<u>1, 3-7</u> <u>2, 8-18</u>
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
21. 02. 94	12.04.94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大宅 郁 治	4 C 8 8 2 9
電話番号 03-3581-1101 内線 3453		

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
<u>X</u> <u>Y</u>	Farmaco, 第47巻, 第11号, (1992) F. Bordi et. al., [Synthesis and binding assays of H ₃ -receptor ligands], p.1343-1365	<u>1, 3-7</u> <u>2, 8-18</u>